

СПАЗМОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА, ОСНОВАННАЯ НА ПРИНЦИПЕ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

И.В. Маев, С.В. Черемушкин, Ю.А. Кучерявый, Н.В. Черемушкина
Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ, Москва

Рассматриваются Римские диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК) III. Обсуждаются принципы классификации СРК, представлены данные о его эпидемиологии и патофизиологических аспектах. С позиций доказательной медицины рассматриваются современные подходы к терапии СРК. Подчеркивается, что спазмолитики были и остаются основой лечения СРК. Их назначение целесообразно с позиций не только купирования спастических реакций кишечника, но и воздействия на висцеральную гиперчувствительность как одно из основных патогенетических звеньев синдрома посредством уменьшения чувствительности ноцицепторов.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, Римские диагностические критерии III, доказательная медицина, спазмолитики, пинаверия бромид

The article considers Rome III diagnostic criteria for irritable bowel syndrome (IBS). The principles of classification of IBS are discussed; data on its epidemiology and pathophysiological aspects are presented. From the standpoint of evidence-based medicine, current approaches to the treatment of IBS are considered. It is emphasized that spasmolytics were and remain the mainstay of treatment for IBS. Their use is rational for not only relief of intestinal spasms, but also for effect on visceral hypersensitivity, a one of the major pathogenetic mechanisms syndrome, by reducing the sensitivity of nociceptors.

Key words: irritable bowel syndrome, Rome III diagnostic criteria, evidence-based medicine, spasmolytics, pinaverium bromide

В начале 1990-х гг. была предложена рейтинговая система оценки клинических исследований, где с возрастанием порядкового номера доказательности качество клинических исследований снижается. Уровни доказательности принято обозначать римскими цифрами, а градации рекомендаций — буквами латинского алфавита (табл. I). Так, в медицину стали внедряться принципы доказательной медицины (evidence-based medicine) — подход к медицинской практике, при котором решения о применении профилактических, диагностических и лечебных

мероприятий принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, причем такие доказательства изыскиваются, сравниваются, обобщаются и широко распространяются для использования в интересах больных (Evidence Based Medicine Working Group, 1993).

В 2006 г. появились Римские диагностические критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК) III. В отличие от первого документа, посвященного этой проблеме (1989), помимо СРК они включают диагностические критерии и для других функциональных заболеваний кишечника [7]:

С. Функциональные расстройства кишечника:

- С1. Синдром раздраженного кишечника.
- С2. Функциональное вздутие.
- С3. Функциональный запор.
- С4. Функциональная диарея.
- С5. Неспецифическое функциональное кишечное расстройство.

Определение, принципы классификации и критерии постановки диагноза

В настоящее время общепринята т. н. биопсихосоциальная концепция патогенеза СРК. Ее реализация в виде-

Таблица 1. Уровни доказательности

Уровень доказательности	Тип доказательности
I	Доказательства получены в результате мета-анализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований. Рандомизированные исследования с низким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок
II	Доказательства основаны на результатах не менее одного хорошо спланированного рандомизированного исследования. Рандомизированные исследования с высоким уровнем ложнопозитивных и ложнонегативных ошибок
III	Доказательства основаны на результатах хорошо спланированных нерандомизированных исследований. Контролируемые исследования с одной группой больных, исследования с группой исторического контроля и т. д.
IV	Доказательства получены в результате нерандомизированных исследований. Непрямые сравнительные, описательно корреляционные исследования и исследования клинических случаев
V	Доказательства основаны на клинических случаях и примерах
Степень	Градация
A	Доказательство I уровня или устойчивые многочисленные данные II, III или IV уровней доказательности
B	Доказательства II, III или IV уровней, считающиеся в целом устойчивыми данными
C	Доказательства II, III, IV уровней, но данные в целом неустойчивые
D	Слабые или несистематические эмпирические доказательства

клинических функциональных гастроинтестинальных расстройств складывается из тесной взаимосвязи психосоциальных и физиологических факторов, гастроинтестинальных симптомов и в итоге — формирования совокупной клинической картины.

СРК — функциональное расстройство кишечника, при котором боль или дискомфорт в животе связаны с дефекацией, изменениями частоты и характера стула или другими признаками нарушения опорожнения кишечника. Чтобы отличать эти расстройства, носящие хронический характер, от преходящих нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, они должны встречаться в течение не менее 6 месяцев и проявляться не менее 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев (табл. 2). Это обоснованно позволяет использовать время на дифференциальную диагностику и обследование, а также указывает на текущую активность процесса. Поскольку облегчение боли или дискомфорта в связи с дефекацией может быть неполным, в англоязычной литературе термин “облегчение” после дефекации предложено заменять на “улучшение”. Предыдущие диагностические критерии предполагали отсутствие каких-либо структурных или биохимических отклонений. Однако весьма вероятно, что обследование по поводу последних может выявить как находку какое-либо функциональное заболевание кишечника.

Определение СРК составлено из набора характерных элементов и содержит критерии включения и исключения. Наиболее важно, что определение подчинено непрерывной адаптации клинической практики к результатам новых исследований, соответствует переосмыслению и тенденциям в понимании этого заболевания. СРК является наиболее распространенной и изученной функциональной патологией. Несмотря на это, синдром остается малопонятным состоянием: пациенты испытывают боли и расстройство дефекации по необъяснимым до сих пор причинам.








После установки соответствия симптомокомплекса диагностическим критериям СРК необходимо класси-

Таблица 2. Диагностические критерии * СРК (Римские критерии III)

Рецидивирующая боль или дискомфорт ** в животе по крайней мере 3 дня в месяц за последние 3 месяца, связанные с 2 или более из нижеследующих признаков:
<ul style="list-style-type: none"> • улучшение после дефекации; • начало связано с изменением частоты стула; • начало связано с изменением формы стула
Дополнительными симптомами являются:
<ul style="list-style-type: none"> • патологическая частота стула (< 3 раз в неделю или > 3 раз в день); • патологическая форма стула (комковатый/твердый стул или жидкий/водянистый стул); • натуживание при дефекации; • императивный позыв на дефекацию или чувство неполного опорожнения, выделение слизи и вздутие

* Критерии присутствуют в течение последних 3 месяцев с началом симптомов не менее 6 месяцев до того. ** Дискомфорт означает неприятное ощущение, не описанное как боль.

Рис. 1. Бристольская шкала формы стула

Тип 1. Отдельные твердые комки, как орехи (труднопроходящие)	
Тип 2. Колбасовидный, но комковатый	
Тип 3. Колбасовидный, но с трещинами на поверхности	
Тип 4. Колбасовидный или змеевидный, гладкий и мягкий	
Тип 5. Мягкие комочки с четкими краями (легкопроходящий)	
Тип 6. Пушистые рваные кусочки, пористый кал	
Тип 7. Водянистый, без твердых кусочков, целиком жидкость	

фицировать пациента по преобладающему симптому, чтобы в дальнейшем правильно определить лечебную тактику. Однако здесь, как это и было прежде, можно столкнуться с трудностями интерпретации жалоб больного. Стул может быть твердым, а дефекации — частые, т. н. псевдодиарея [17]. Наоборот, необходимость натуживания при дефекации может встречаться при мягком или водянистом кале.

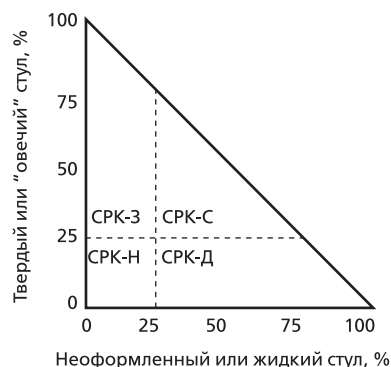
Согласно общепризнанным представлениям, закрепленным в Римских критериях III, при постановке диагноза и разделении больных на типы СРК клиницисты должны руководствоваться Бристольской шкалой формы стула (рис. 1) и использовать типы 1 и 2 формы стула для идентификации запора и типы 6 и 7 — для идентификации диареи [10].

Таким образом, на основе указанного выше принципа в последних рекомендациях предложено классифицировать всех больных с СРК на следующие типы: СРК с преобладанием запора, СРК с преобладанием диареи, смешанный СРК и неспецифический

СРК. Главное условие при этом — учесть, не принимает ли больной какие-либо антидиарейные или слабительные средства. Из-за характерной неустойчивости и непостоянства симптомов, как и прежде, предпочтительно термины “СРК с запором” или “СРК с диареей” заменять на “СРК с преобладанием запора” и “СРК с преобладанием диареи”.

Принцип описанной выше классификации представлен на рис. 1, наглядно демонстрирующем 4 типа СРК в зависимости от текущих особенностей стула, из которого следует, что пациенты без диареи или запора отнесены к неспецифическому СРК (unsubtyped IBS). В некоторых исследованиях больные с запором и диареей определялись в группу смешанного СРК (mixed IBS) [8], в других работах подобные пациенты относились к группе альтернирующего или чередующегося СРК (alternating IBS) [10]. Некоторые авторы предлагают считать эти термины синонимами [16]. В Римских рекомендациях III под термином “альтернирующий СРК” предложено подразуме-

Рис. 2. Принцип классификации СРК по подтипам, основанный на длительности преобладания тех или иных форм стула по времени [15]



Примечание: СРК-З – СРК с преобладанием запора, СРК-Д – СРК с преобладанием диареи, СРК-С – смешанный СРК, СРК-Н – неспецифический СРК.

вать пациентов, у которых форма стула меняется очень часто.

Данная классификация действительно упрощает задачу практических врачей и исследователей при установлении типа СРК. Однако нельзя забывать о характерной изменчивости симптоматики синдрома. Так, продолжительность симптомов может составлять от нескольких минут до нескольких дней. В настоящее время недостаточно данных, позволяющих установить определенный период времени, характерный для альтернирующего СРК, поэтому пока за основу его определения приняты только частую смену симптомов. В среднем в популяции среди больных СРК распространенность типов с преобладанием диареи, запора и смешанного примерно равна и составляет 33 %. У 75 % этих больных типы меняются, причем у 29 % приблизительно в течение года преобладание диареи сме-

няется преобладанием запора [8]. По данным других авторов, самый частый вариант синдрома – это смешанный СРК [10].

Именно поэтому и в клинической практике, и в исследовательской работе при лечении больных СРК до сих пор неизменной остается рекомендация полагаться на преобладающий в клинической картине симптом. Кроме того, при постановке диагноза СРК обязательно должны быть исключены симптомы “тревоги”, или т. н. красные флаги, представленные в табл. 3.

Эпидемиология СРК

Данные о распространенности СРК базируются в основном на больших исследованиях, проведенных в США и Великобритании, в то время как данные из развивающихся стран остаются малорепрезентативными. При сравнении данных эпидемиологических исследований разных стран мира обнаруживаются явные различия. Распространенность СРК также широко варьируется в различных популяциях в пределах одной страны [1, 11, 20]. До конца не известно, чем вызваны эти различия: расой, социально-экономическим статусом, уровнем развития страны, различной трактовкой определения СРК или используемой методикой?

Опубликованные данные позволяют предположить, что заболеваемость СРК в среднем составляет 1 % в год.

Симптомы СРК распространены во всех возрастных группах, начало симптомов обычно происходит в молодом возрасте [13, 23]. Средний возраст больных СРК составляет 24–41 год. По данным одного национального исследования, в США распространен-

ность симптомов СРК понижается после достижения среднего возраста. Симптомы СРК во всем мире имеют большую распространенность среди женщин, соотношение мужчин и женщин среди больных составляет приблизительно 1 : 2. Этот факт отмечен независимо от используемых диагностических критериев [23].

Патофизиологические аспекты формирования и взаимосвязи боли и моторных нарушений у больных СРК

Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) дано следующее ее определение: боль – это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с действительным или возможным повреждением тканей или описываемое в терминах данного повреждения. Иными словами, боль есть важнейший сигнал о повреждении тканей, поступающий в центральную нервную систему, и постоянно действующий регулятор гомеостатических реакций. Важно подчеркнуть, что боль – ощущение спонтанное, оно отличается от понятия “болезненность”, которая возникает при провоцирующем внешнем воздействии, например пальпации.

Несмотря на значительные достижения в клинической медицине в последние годы, решение вопроса об обоснованности диагностического поиска причин боли и их оптимального устранения представляет существенные трудности. Выделение синдрома функциональной абдоминальной боли в обособленную категорию D в Классификации функциональных гастроинтестинальных расстройств указывает на то, что далеко не все понятно в вопросе патофизиологии формирования боли. И в резюме всех опубликованных на сегодняшний день официальных рекомендаций отдельным пунктом звучит необходимость дальнейших исследований, посвященных этой проблеме.

В клинической гастроэнтерологии СРК является классическим примером популяционно значимого заболевания с психосоматической детерминацией, которое, как правило, сопровождается стойкими проявлениями абдоминальной боли. И как считалось до недавне-

Таблица 3. Симптомы, исключающие диагноз СРК

Жалобы и анамнез	Немотивированная потеря массы тела. Ночная симптоматика. Постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения желудочно-кишечного тракта. Начало в пожилом возрасте. Рак толстой кишки у родственников
Физикальное обследование	Лихорадка. Изменения в статусе (гепатомегалия, спленомегалия)
Лабораторные показатели	Кровь в кале. Лейкоцитоз. Анемия. Увеличение СОЭ. Изменения в биохимических показателях крови

Таблица 4. Препараты для возможного купирования преобладающего симптома СРК^a, согласно данным Римского консенсуса III [15]

Симптом	Лекарственное средство	Доза
Диарея	Лоперамид. Холестирамин. Алосетрон ^b	2–4 мг по требованию; максимально 12 г/сут. 4 г во время еды. 0,5–1,0 мг (при тяжелом СРК у женщин)
Запор	Семя подорожника. Метилцеллюлоза. Кальция поликарбофил. Лактулозы сироп. Сорбитол 70 %. Полиэтиленгликоль 3350. Тегасерод ^c . Гидроксид магния	3,4 г во время еды 2 раза в сутки, далее коррекция дозы. 2 г во время еды 2 раза в сутки, далее коррекция дозы. 1 г 1–4 раза в сутки. 10–20 г 2 раза в сутки. 15 мл 2 раза в сутки. 17 г на 240 мл воды 1 раз в сутки. 6 мг 2 раз в сутки (при СРК у женщин). 2–4 столовые ложки в сутки
Боли в животе	Гладкомышечные миорелаксанты ^d . Трициклические антидепрессанты. СИОЗС	Стартовая доза 25–50 мг, далее коррекция дозы. Начало с малых доз, увеличение дозы при необходимости

Примечание. СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

^a Необходимо учитывать стоимость при выборе лекарственного средства.

^b Доступен только в США.

^c Недоступен в Европейском Союзе.

^d Селективные антихолинергические средства не доступны в США.

го времени, характерной чертой СРК является отсутствие объективных биохимических и патоморфологических маркеров, позволяющих объяснить весь присущий этому синдрому симптомокомплекс.

Патофизиологические аспекты проведения болевого импульса у больных СРК изучены недостаточно; можно утверждать, что исследованы лишь отдельные его фрагменты. В связи с этим становится понятной относительно низкая эффективность лечения болевого синдрома у этой категории больных.

Согласно имеющимся в настоящее время представлениям, у пациентов, страдающих СРК, присутствуют объективные причины для формирования боли и нарушения двигательной функции кишечника; в частности, предполагается роль некоторых медиаторов.

Например, определено, что у больных СРК с преобладанием в клинической картине диареи количество энтерохромаффинных клеток превышает нормальную величину, но остается не вполне ясным, существует ли прямая зависимость между количеством энтерохромаффинных клеток и содержанием серотонина в кишке? По результатам одних исследований увеличение количества энтерохромаффинных клеток пропорционально увеличению количества серотонина, по мнению других авторов, такой корреляции нет. Как известно, выделившийся серотонин вызывает усиление моторики.

При исследовании биоптатов кишки у пациентов с постинфекционной формой СРК без видимых признаков колита удалось выявить количественное увеличение уровня фактора роста нервов, что могло приводить к возникновению области гиперчувствительности в тканях, окружающих поврежденный участок, и к усилению как болевых, так и неболевых сигналов из примыкающих здоровых тканей.

Но является ли усиленная моторика непосредственной причиной возникновения боли?

Расстройства моторной активности описаны при различных вариантах СРК, однако их роль в формировании симптомов в большинстве случаев не доказана. Сильные эмоциональные и внешние стрессовые факторы и у здоровых людей вызывают усиление моторики пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки. Однако показано, что у пациентов с функциональными гастроинтестинальными расстройствами ответ на стресс (психологический или физиологический) в виде гипермоторики значительно превышает таковой у здоровых субъектов [6, 15]. Этот моторный ответ в целом коррелирует с некоторыми желудочно-кишечными симптомами, особенно диареей, запором и рвотой, однако никак не объясняет наличия хронической или рецидивирующей боли.

К биологическим изменениям, выявленным у больных СРК, можно отнести нарушение цитокинового

баланса в сторону увеличения выработки провоспалительных и снижения продукции противовоспалительных цитокинов, возрастание количества энтерохромаффинных клеток [2], а также изменение содержания нейротрансмиттеров в синапсах проводящих путей болевого импульса.

К наиболее уязвимым локусам на пути следования сигнала от кишки к головному мозгу и обратно относится задний рог спинного мозга. Импульсы от кишки приходят к спинномозговому ганглию, откуда центральные аксоны направляются через задние корешки в задний рог спинного мозга. Основными нейротрансмиттерами в проводящих путях, по которым идет болевой импульс, являются такие аминокислоты, как глутамат и аспартат, нуклеотид аденозинтрифосфат и, возможно, двуокись азота [12]. Нарушения синтеза и распада нейротрансмиттеров, а также конфигурации рецепторов могут быть ответственными за искажение болевого импульса, следующего от кишки к головному мозгу. Субстанция Р, обнаруженная в 1931 г. von Euler и John H. Gaddum и содержащаяся в нисходящих вставочных нейронах мезентерального сплетения, возбуждающих мотонейроны продольных и циркулярных мышц, также принимает участие в передаче ноцицептивных импульсов по афферентным волокнам нервных путей. Ее повышенное содержание в задних рогах приводит к усилению перифе-

рической сенситизации. Кроме того, у пациентов, страдающих СРК, отмечается нарушение функционирования антиноцицептивной системы, в частности снижение выработки эндогенных опиатов.

При этом у больных СРК может быть нарушен и процесс нисходящего (т. е. обусловленного влиянием коры головного мозга) подавления восприятия боли. Восприятие боли тесно связано с изменением эмоциональной модуляции афферентных сигналов и недостаточностью кортикальной активации системы, ингибирующей боль, и согласуется с классической теорией боли, согласно которой сенсорный и аффективно-когнитивный компоненты играют важную роль в ее ощущении.

При детальном исследовании влияния перенесенного эмоционального стресса оказалось, что его действие опосредуется через изменения, происходящие в рецепторном аппарате структур головного мозга. В частности, снижается количество глюкокортикоидных рецепторов в гипоталамусе, гиппокампе и фронтальной части коры головного мозга, уменьшается количество ингибиторных пресинаптических α_2 -адренергических рецепторов в *locus coeruleus*. Поскольку *locus coeruleus* тесно взаимосвязан с кортиколиберин-секретирующими нейронами, изменение количества α_2 -адренергических рецепторов может приводить к нарушениям в функционировании гипоталамо-питуитарно-адреналовой системы и как следствие — восприятия боли. Следствием стресса, перенесенного в раннем возрасте, является также нарушение в серотонинергической системе в виде снижения чувствительности ингибиторных пресинаптических 5-HT_{1A}-рецепторов фронтальной части коры, ответственных за снижение чувствительности к растяжению кишки. Имеются сообщения о том, что при патологических состояниях хронического стресса (а как известно, такие состояния у больных СРК встречаются достоверно чаще, чем в популяции в целом) возможно нарушение стимуляции *locus coeruleus*, ингибирующего ноцицептивные ответы в нейронах задних рогов.

Ряд авторов объясняют развитие абдоминальной боли у больных СРК наличием у них висцеральной гипералгезии, которая может проявляться в виде не только снижения порога восприятия боли, но и более интенсивного ощущения боли. В свою очередь висцеральная гиперчувствительность часто формируется в результате т. н. сенсibiliзирующих факторов (например, перенесенной кишечной инфекции, психоэмоционального стресса, физической травмы и др.). Повторяющиеся стрессы, с одной стороны, сопровождаются моторными расстройствами кишечника, с другой — на фоне повышенной рецепторной реакции в кишечнике вырабатываются афферентные стимулы, достигающие по чревому и блуждающему нервам центральных подкорковых и корковых отделов ЦНС и приводящие в дальнейшем к развитию феномена спинальной гипервозбудимости, когда обычные по силе раздражители (например, растяжение кишечника небольшим количеством газа) вызывают усиленный болевой ответ; формируется порочный круг, в котором стимуляция кишечных рецепторов, имеющих сниженный порог чувствительности, приводит к возникновению боли, вызывающей в свою очередь развитие стресса, способствующего высвобождению адреналина и энкефалинов в надпочечниках, которые обуславливают дальнейшую сенситизацию (снижение порога чувствительности) рецепторов и продолжение ощущения боли.

Таким образом, в основе патологического процесса при СРК лежат дисфункционально-дисрегуляторные нарушения, которые наблюдаются в корковых и подкорковых центрах, вегетативной нервной системе, периферическом нейрорецепторном аппарате кишечника с системой нейротрансмиттеров и биологически активных веществ (энтеральная нервная система).

Лечение СРК

Лечение больных СРК всегда было трудной задачей. Это связано с многообразием факторов, приводящих к развитию заболевания, часто возникающими расстройствами психоэмоциональной сферы, изменчивостью

клинических проявлений, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных препаратов. В свою очередь фармакотерапевтические средства, применяющиеся в лечении синдрома, могут вызывать побочные реакции.

Непрекращающиеся до настоящего времени попытки разработать эффективную схему терапии СРК с пролонгированным действием пока не дали результатов ни для одного варианта течения заболевания. Связано это с тем, что проблема поиска и объективной оценки эффективности того или иного препарата существенно усложняется из-за малоизученности патофизиологии СРК, отсутствия биологического маркера и достаточно выраженного эффекта плацебо в этой группе пациентов.

Общей рекомендацией является назначение лекарственной терапии с учетом преобладания у больных СРК тех или иных клинических симптомов (табл. 4). Сразу необходимо отметить, что на сегодняшний день фармакологические препараты не являются универсально эффективными: часто помогая одним больным, они оказываются неэффективными для других. При СРК препараты различных групп могут использоваться постоянно или по необходимости, в последнем случае это рекомендуется пациентам с периодически возникающими симптомами или различной их интенсивностью. Для рефрактерных к лечению больных возможно сочетание препаратов с различным механизмом действия.

Спазмолитическая терапия СРК

Итак, исходя из диагностических критериев СРК, абдоминальная боль и дискомфорт — кардинальные его симптомы, происхождение которых традиционно приписывают в т. ч. и спазму гладкомышечной стенки кишечника. И хотя данные по изучению этого вопроса остаются противоречивыми, многочисленные публикации и клинические исследования подтверждают, что чрезмерный ответ моторики тонкой и ободочной кишки на внешние

стимулы ассоциирован с проявлением боли и дискомфорта при СРК [4–6, 9].

Группа спазмолитиков включает несколько различных по своему механизму действий классов препаратов — антимускариновые средства, гладкомышечные миорелаксанты, антихолинергические средства, а также такие уникальные в своем роде лекарственные вещества, как пинаверия бромид — селективный блокатор кальциевых каналов, и тримебутин — периферический агонист опиатных рецепторов [21].

Применение антихолинергических препаратов с учетом их механизма действия возможно при вариантах СРК с преобладанием болевого синдрома в сочетании с нарушением дефекации — в большей степени с диареей. Однако такие общие для этой группы лекарств побочные эффекты, как сухость во рту, головокружение, нарушение зрения, задержка мочеиспускания, центральные эффекты (особенно у пожилых), существенно ограничивают их использование в клинической практике, а с учетом высокого риска развития запора

и вовсе делают их назначение при СРК с преобладанием запоров нецелесообразным [14, 18].

Из-за недостаточного количества международных высококачественных исследований, посвященных изучению специфических спазмолитиков, оценить эффективность применения препаратов этого класса при СРК возможно, используя систематические обзоры и мета-анализы. Специальная комиссия Американской коллегии гастроэнтерологов изучила этот вопрос, подвергнув анализу 22 клинических исследования. Было выявлено, что в целом каждое исследование содержало достаточно большое количество методологических ошибок в отношении используемых диагностических критериев, критериев включения, режима дозирования лекарственных препаратов и длительности терапии, оценки конечных точек. Кроме того, только 3 исследования включало более 100 пациентов. С учетом этих ограничений анализу были подвергнуты данные 1778 пациентов с СРК. Обобщение результатов показало, что

коэффициент риска неэффективности спазмолитиков по сравнению с плацебо составил 0,68 (95 % доверительный интервал [ДИ] — 0,57–0,81), а показатель NNT (число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить эффект у одного из них) равнялся 5. При оценке риска развития нежелательных явлений при приеме спазмолитиков было выявлено, что они наблюдались у 1379 больных. С учетом значительной гетерогенности этой группы пациентов коэффициент риска развития побочных эффектов составил 1,62 (95 % ДИ — 1,05–2,50), а показатель NNT — 18 (95 % ДИ — 7–217).

Опубликовав в 2009 г. результаты мета-анализа, специальная комиссия сделала следующий вывод: «некоторые спазмолитики (гиосцин, циметропий и пинаверия бромид) могут обеспечить кратковременный эффект в отношении купирования боли или дискомфорта при СРК (уровень доказательности 2C), доказательств длительной эффективности нет (уровень доказательности 2B), доказательства безопас-



Создай гармонию в кишечнике

ООО «Эбботт Лэбораториз»
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

- Быстро избавляет от спастической боли при заболеваниях кишечника
- Эффективно устраняет основные симптомы СРК: метеоризм, запор и диарею*
- Оказывает двойное действие: нормализует моторику кишечника и уменьшает висцеральную гиперчувствительность**

* Noel B. Invest Media Intern, 1988, 15: 190-196
** М.Д. Ардастская, Consilium medicum, №8, 2010, стр. 114-120

Дикетел® (пинаверия бромид)
Показания к применению: симптоматическое лечение болей, нарушений транзита кишечного содержимого и дискомфорта, связанных с функциональными расстройствами работы кишечника; симптоматическое лечение болей, связанных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта с применением бария сульфата. Противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. В связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности применения препарата у детей до 18 лет не рекомендовано. Беременность и период лактации: нет достаточных данных применения пинаверия бромид беременными женщинами. Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата во время беременности допустимо, если польза от применения для матери превышает потенциальный риск для плода. Кроме того, следует принять во внимание, что в состав препарата входит бром. В связи с этим назначение пинаверия бромид в конце беременности может вызвать неврологические расстройства (снижение артериального давления, седацию) у новорожденного. Нет достаточной информации об экскреции препарата Дикетел® с материнским молоком. Физико-химические и доступные данные по фармакодинамике и токсикологии препарата Дикетел указывают на экскрецию препарата с молоком матери, в связи с чем, риск для грудного ребенка не может быть исключен. Дикетел® не следует применять во время лактации. Способ применения и дозы: препарат предназначен для приема внутрь. Дикетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: суточная доза — по 1 таблетке 3 раза в день или по 2 таблетки 2 раза в день во время еды. Если необходимо суточная доза может быть увеличена до 6 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию ЖКТ — по 4 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Дикетел® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг: суточная доза — по 1 таблетке 2 раза в день, утром и вечером во время еды. Если необходимо суточная доза может быть увеличена до 3 таблеток в день. При подготовке к рентгенологическому исследованию — по 2 таблетки в день в течение 3 дней перед исследованием. Таблетки принимают во время еды целиком, запивая стаканом воды. Таблетки нельзя разжевывать или рассасывать. Побочное действие: во время постмаркетингового применения сообщалось о следующих нежелательных явлениях. Полученных данных недостаточно для определения частоты. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в области живота, диарея, тошнота, рвота, диспепсия. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, эритема. Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность. Передозировка: на настоящий момент данные о развитии нежелательных явлений при передозировке отсутствуют. Специальный антидот неизвестен; рекомендуется симптоматическое лечение. Взаимодействие с другими лекарствами. Клинические исследования не выявили каких-либо взаимодействий пинаверия бромид с сердечными гликозидами, пероральными гипотензивными средствами, инсулином, пероральными антикоагулянтами и гепарином. Одновременный прием антихолинергических средств может усилить купирование спазмов. Не отмечалось влияние препарата на результаты лабораторных тестов по определению концентрации лекарственных средств. Влияние на способность к управлению автомобилем и другим механизмами: исследования не проводились. Условия отпуска из аптек: по рецепту. Полная информация по препарату представлена в инструкции по применению. Информация для медицинских работников, не для пациентов.

www.gastrosite.ru
www.abbott-russia.ru

Abbott
A Promise for Life

ности и переносимости ограничены (уровень доказательности 2С)” [3].

Подобные выводы прозвучали и в Кокрейновском систематическом обзоре, опубликованном в 2011 г., в котором на основании изучения данных мета-анализов сравнивалась эффективность использования различных представителей группы спазмолитиков с плацебо [19]. Главными критериями были влия-

ние препаратов на абдоминальную боль и улучшение общего состояния. В итоге пинаверия бромид подтвердил свою эффективность и в том и в другом случае [3, 19]. В России пинаверия бромид зарегистрирован под торговым названием “Дипетел®” и в дозировке 100 мг 2 раза в день призван помогать пациентам с СРК для купирования проявлений висцеральной гиперчувствительности.

Таким образом, спазмолитики были и остаются основой терапии СРК. Более того, их назначение целесообразно с позиций не только купирования спастических реакций кишечника, но и воздействия на висцеральную гиперчувствительность как одно из основных патогенетических звеньев синдрома посредством уменьшения чувствительности ноцицепторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agreus I, Svarsdudd K, Nyreu O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671–80.
2. Barbara G, Stanghellini V, DeGiorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693–702.
3. Brandt LJ, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009;104(1):S1–35.
4. Chey WY, Jin HO, Lee MH, et al. Colonic motility abnormality in patients with irritable bowel syndrome exhibition abdominal pain and diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2001;96(5):1499–506.
5. Clemens CH, Samsom M, Roelofs JM, et al. Association between pain episodes and high amplitude propagated pressure waves in patients with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1838–43.
6. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, et al. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123(6):2108–31.
7. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006;130(5):1377–90.
8. Drossman DA, Morris CB, Hu Y, et al. A prospective assessment of bowel habit in irritable bowel syndrome: defining an alternator. *Gastroenterology* 2005;128:580–89.
9. Fukudo S, Kanazawa M, Kano M, et al. Exaggerated motility of the descending colon with repetitive distention of the sigmoid colon in patient with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 2002;37(14):145–50.
10. Guirera M, Balboa A, Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1174–84.
11. Heaton KW, O'Donnell LJD, Braddon FEM, et al. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: constaters and nonconstaters. *Gastroenterology* 1992;102:1962–67.
12. Holzer P. Tachykinin Receptor Antagonists: Silencing Neuropeptides with a Role in the Disturbed Gut. A Basis for Understanding Functional Diseases. Edited by R. Spiller and D. Grundy Blackwell Publishing, 2004.
13. Hyams JS, Burke G, Davis PM, et al. Abdominal pain and irritable bowel syndrome in adolescents: a community-based study. *J Pediatr* 1996;129(2):220–26.
14. Irritable colon syndrome treated with an antispasmodic drug. *Practitioner* 1976;217(1298):276–80.
15. Locke GR III, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. *Gastroenterology* 2000;119:1766–78.
16. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional Bowel Disorders. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006;130(5):1377–90.
17. Mearin F, Balboa A, Badia X, et al. Irritable bowel syndrome subtypes according to bowel habit: revisiting the alternating subtype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:165–72.
18. O'Donnell LJD, Virjee J, Heaton KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Br Med J* 1990;300:439–40.
19. Page JG, Dirnberger GM. Treatment of the irritable bowel syndrome with Bentyll (dicyclomin hydrochlorid). *J Clin Gastroenterol* 1981;3(2):153–56.
20. Ruepert T, Quartero AO, de Wit NJ, et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome (Review). *The Cochrane Library* 2011, Issue 8.
21. Talley NJ, Weaver AI, Zinsmeister AR, Melton LJ. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992;136:165–77.
22. Talley NJ. Pharmacologic therapy for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):750–58.
23. Taub E, Cuevas JL, Cook EW, Crowell M, Whitehead WE. Irritable bowel syndrome defined by factor analysis, gender and race comparisons. *Dig Dis Sci* 1995;40:2647–55.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 681-22-29;

Черемушкин Сергей Викторович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (495) 728-26-09, e-mail: svch555362@yandex.ru;

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. E-mail: proped@mail.ru;

Черемушкина Наталья Васильевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ. Тел. 8 (499) 187-60-47, e-mail: nvche@yandex.ru